

**(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)**

**(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle**
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 janvier 2002 (24.01.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/05753 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 6/097, C08J 3/075, C08L 5/08, A61L 15/60

TOLOSANE (FR). THOLIN, Raymonde [FR/FR]; 1 Rue du Mont Charvin, F-74000 ANNECY (FR). BONNAURE-MALLET, Martine [FR/FR]; 31 Rue Jean Guéhenno, F-35700 RENNES (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR01/02298

(74) Mandataires : LE ROUX, Martine etc.; Cabinet Beau de Lomenie, 158 Rue de l'Université, F-75340 Paris Cedex 07 (FR).

(22) Date de dépôt international : 16 juillet 2001 (16.07.2001)

(81) États désignés (national) : CA, JP, US.

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (régional) : brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR).

(26) Langue de publication : français

Publiée :

- *avec rapport de recherche internationale*
- *avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues*

(30) Données relatives à la priorité :
00/09339 17 juillet 2000 (17.07.2000) FR

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : CORNEAL INDUSTRIE [FR/FR]; Parc d'Activités Pré-Mairy, F-74370 PRINGY (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : RANSON, Michèle [FR/FR]; 7 Place du Général Catroux, F-75017 PARIS (FR). PIRON, Estelle [FR/FR]; Lotissement Lou Verdal, 27 Rue de Boulbène, F-31270 VILLENEUVE



(54) Title: POLYMER HYDROGEL RESISTANT TO BIODEGRADATION, PREPARATION AND USE THEREOF AS TISSUE REGENERATION SUPPORT

(54) Titre : HYDROGEL DE POLYMER(S), RESISTANT A LA BIODEGRADATION, PREPARATION ET UTILISATION A TITRE DE SUPPORT DE REGENERATION TISSULAIRE

WO 02/05753 A1

(57) Abstract: The invention concerns a hydrogel of at least a polymer selected among proteins, polysaccharides and derivatives thereof. The invention is characterised in that the sterile hydrogel contains said crosslinked polymer as well as an efficient amount, for its subsequent use, in regions of the human or animal body rich in free radicals, of at least an antiseptic, amount efficient for protecting it against the free radicals. The invention also concerns the preparation of said hydrogel and its use as tissue regeneration support.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un hydrogel d'au moins un polymère choisi parmi les protéines, les polysaccharides et leurs dérivés. De façon caractéristique, ledit hydrogel stérile, renferme ledit polymère, réticulé, ainsi qu'une quantité efficace, en référence à son utilisation ultérieure dans des zones du corps humain ou animal riches en radicaux libres, d'au moins un antiseptique, quantité efficace pour assurer sa protection vis-à-vis desdits radicaux libres. La présente invention a également pour objet la préparation dudit hydrogel et son utilisation à titre de support de régénération tissulaire.

Hydrogel de polymère(s), résistant à la biodégradation, préparation et utilisation à titre de support de régénération tissulaire.

La présente invention a pour objet :

5 - un hydrogel d'au moins un polymère choisi parmi les protéines, les polysaccharides et leurs dérivés, particulièrement résistant à la biodégradation, une fois implanté dans le corps humain ou animal ;

10 - un procédé de préparation dudit hydrogel ;

10 - ledit hydrogel, pour son utilisation en tant que support de régénération tissulaire ;

- un support de régénération tissulaire à base dudit hydrogel ;

- l'utilisation dudit hydrogel pour la préparation d'un tel support de régénération tissulaire.

15 Il est proposé, selon l'invention, un nouveau produit, particulièrement performant dans son utilisation à titre de support de régénération tissulaire, et plus particulièrement à titre de gel de comblement des poches parodontales.

20 Dans la publication MIN. STOM., vol. 17, 1968, pages 140-156, intitulée "Acido ialurinico e parodontopatie", il est décrit des injections de hyaluronate de sodium, non réticulé, ne renfermant pas d'antiseptique, pour traiter trois types d'affections liées à la parodontite. Il est mis en avant le rôle anti-inflammatoire dudit hyaluronate *per se* et sa capacité à accélérer la différentiation fibrillo-plastique. Il n'est dans ce document ni décrit, ni suggéré, le rôle de support de régénération tissulaire que développe le hyaluronate de sodium, conditionné de façon originale selon l'invention.

25 La demande de brevet EP-A-444 492 décrit des compositions à usage topique qui renferment, à titre de principe actif, du hyaluronate de sodium, de haut poids moléculaire. Ledit hyaluronate intervient, non réticulé, dans un excipient, à des faibles teneurs, généralement comprises entre 0,005 et 10 % en poids. Lesdites compositions sont destinées à la thérapie et la prophylaxie des affections inflammatoires de la cavité buccale, à l'hygiène de ladite cavité buccale et à des traitements cosmétiques.

30 La demande de brevet JP-A-11 5744 décrit des solutions aqueuses, pour usage externe, qui renferment, à titre de principe actif, de l'acide hyaluronique ou un de ses sels (non réticulé), à raison généralement de 0,001 à 35 2 % en poids.

Lesdites solutions aqueuses, non stériles, renferment une quantité efficace d'au moins un antiseptique choisi parmi :

- le chlorure de benzétonium,
- l'hydrochlorure de chlorhéxidine,
- 5 - le gluconate de chlorhexidine, et
- l'hydrochlorure d'alkyldiaminoéthylèneglycine ;

ledit antiseptique jouant le rôle de conservateur au sein desdites solutions, protégeant lesdites solutions des bactéries susceptibles de se développer en leur sein, lors de leur stockage, de leur conservation...

10 Les quatre antiseptiques listés ci-dessus ont été sélectionnés dans la mesure où ils ne génèrent pas de dépôt au sein desdites solutions.

15 La quantité efficace de conservateur au sens dudit document de l'art antérieur (quantité efficace pour conserver le produit avant utilisation) n'a rien à voir avec la quantité efficace d'antiseptique au sens de l'invention (quantité efficace d'antiseptique pour préserver ledit produit (stérile avant utilisation) sur son site d'utilisation : voir plus loin).

20 Dans un tel contexte, la Demandereuse a souhaité élaborer un support de régénération tissulaire, apte à intervenir, de façon persistante, dans des cavités du corps humain ou animal, telles les poches parodontales ou sur des plaies superficielles ouvertes, telles les gingivites et les escarres. A cette fin, elle a développé un hydrogel original. Elle propose en fait un conditionnement original pour un type d'hydrogel connu *per se*.

25 Ainsi, la présente invention a-t-elle pour premier objet un hydrogel d'au moins un polymère choisi parmi les protéines, les polysaccharides et leurs dérivés. Ce type d'hydrogel est bien évidemment *per se* connu. Selon l'invention, ledit hydrogel est original :

- en ce qu'il est stérile ; et
- en ce qu'il renferme ledit polymère, réticulé, ainsi qu'une quantité efficace, en référence à son utilisation ultérieure dans des zones du corps humain ou animal riches en radicaux libres, d'au moins un antiseptique, quantité efficace pour protéger ledit hydrogel desdits radicaux libres.

- Le polymère en cause (les polymères en cause) est (sont) choisi(s) parmi les protéines, les polysaccharides et leurs dérivés (et leurs mélanges). Il(s) est (sont) notamment choisi(s) parmi :

- les protéines ci-après : le collagène, l'albumine, l'élastine ; le collagène étant tout particulièrement préféré ; et

5 - les polysaccharides et dérivés de polysaccharides ci-après : l'acide hyaluronique et ses sels, les sulfates de chondroïtine, les sulfates de kératane, l'héparine, l'acide alginique, l'amidon, la carboxyméthylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le chitosane ; l'acide hyaluronique et ses sels étant tout particulièrement préférés ;
(- leurs mélanges).

10 • Ledit polymère intervient à l'état d'hydrogel stérile. Ledit hydrogel est peu vraisemblablement obtenu stérile à l'issue de son procédé de préparation (cette hypothèse n'étant toutefois pas totalement exclue). Il subit généralement, à l'issue dudit procédé de préparation, un traitement de stérilisation, avantageusement en conformité avec la norme EN 556. Un tel traitement de stérilisation consiste généralement en un traitement thermique du type cycle à 15 l'autoclave. A l'issue d'un tel traitement de stérilisation, ledit hydrogel a été débarrassé des bactéries et autres microbes qu'il était susceptible de contenir.

20 L'antiseptique dont il est chargé n'intervient donc, en aucune façon, en référence auxdites bactéries et autres microbes ; en aucune façon, à titre de conservateur dudit hydrogel... mais en référence seulement à l'utilisation future dudit hydrogel, à son intervention, la plus durable possible dans des zones du corps humain ou animal.

25 • Le polymère du type précisé ci-dessus intervient dans l'hydrogel, réticulé. On est ainsi plus à même de maîtriser la viscosité dudit hydrogel, en référence notamment à son éventuelle injection. Mais surtout, de par sa réticulation, ledit polymère est rendu plus résistant à la chaleur (ce point n'est pas négligeable dans la mesure où l'on a vu que l'hydrogel est généralement stérilisé à l'autoclave) et à la biodégradation. Il est plus particulièrement ainsi rendu plus résistant aux enzymes susceptibles de le dégrader, après son implantation dans le corps humain ou animal. Sa vitesse de dépolymérisation est ralentie. Sa durée de 30 vie au sein du corps humain ou animal est ainsi prolongée.

35 La réticulation à mettre en oeuvre sur ledit polymère est à la portée de l'homme du métier. Elle est en tout état de cause adaptée à la nature dudit polymère et avantageusement réalisée à un taux optimisé. Le taux de réticulation doit être suffisant en référence au résultat escompté, notamment de résistance à la chaleur et à la biodégradation par les enzymes ; il doit rester raisonnable en

référence au mode d'utilisation dudit hydrogel. Ainsi, ledit hydrogel doit, dans certaines utilisations, être susceptible de s'adapter à la forme d'une cavité à combler, être susceptible d'être injecté... Dans d'autres utilisations, où il n'intervient qu'en surface, il peut *a priori* être réticulé à des taux plus importants.

5 • L'hydrogel de l'invention, stérile, à base d'un polymère réticulé tel que précisé ci-dessus, à usage unique, renferme par ailleurs une quantité efficace d'au moins un antiseptique.

10 Cette quantité efficace est définie, comme déjà indiqué, en référence à l'utilisation ultérieure de l'hydrogel, dans des zones du corps humain ou animal inflammées et donc riches en radicaux libres. Cette quantité efficace est avant tout destinée à stopper, à limiter le développement des bactéries responsables de l'inflammation au sein de l'hydrogel et donc à limiter la quantité de radicaux libres. Cette quantité efficace est avant tout destinée à protéger ledit hydrogel, à 15 prolonger sa durée de vie (son existence), lors de son intervention dans des zones du corps humain ou animal telles que précisées ci-dessus : inflammées, riches en radicaux libres.

20 L'hydrogel de l'invention, tel que décrit ci-dessus, est donc, en référence à son utilisation dans le corps humain ou animal, notamment à titre de support de régénération tissulaire, protégé doublement de la biodégradation. Il est protégé de par la réticulation de son polymère constitutif et de par la présence, en 25 quantité adéquate, d'au moins un antiseptique, en son sein.

25 Un tel hydrogel est donc susceptible d'intervenir de manière persistante, de développer une action bénéfique à long terme. Cette action bénéfique est celle du polymère intervenant : une action de régénération tissulaire, de restructuration cellulaire. Selon l'invention, il est donc proposé un conditionnement original, très intéressant, au polymère en question ; un conditionnement qui lui permet de développer durablement son action bénéfique.

30 L'(les)antiseptique(s) intervenant(s) est (sont) avantageusement un (des) composé(s) soluble(s) dans l'eau.

35 Dans le cadre d'une variante particulièrement avantageuse, il s'agit du digluconate de chlorhexidine.

La quantité efficace, référencée ci-dessus, pour l'antiseptique préféré identifié ci-dessus, est généralement de 0,08 à 0,25 % en masse (de l'hydrogel). Avantageusement, elle est comprise entre 0,10 et 0,15 % en masse. A la lecture de ces chiffres, il se confirme que, selon l'invention, ladite quantité efficace est

définie en référence à l'utilisation de l'hydrogel et non en référence à sa "simple" conservation.

Ladite quantité efficace, au sens de l'invention, est à déterminer pour chacun des antiseptiques en cause. Sa détermination est à la portée de l'homme du métier.

L'hydrogel de l'invention chargé en antiseptique(s) est par ailleurs susceptible de renfermer d'autres substances, autres substances dont l'intervention est avantageuse dans les zones du corps humain ou animal concerné.

Ainsi, ledit hydrogel renferme-t-il avantageusement de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ce produit est connu pour diminuer la réaction inflammatoire et favoriser la régénération tissulaire.

L'hydrogel de l'invention est avantageusement à base d'un polymère choisi parmi l'acide hyaluronique (Ha), ses sels et leurs mélanges. Ledit polymère consiste de préférence en le hyaluronate de sodium (NaHa).

Ledit acide hyaluronique (ou l'un de ses sels) peut être obtenu par extraction à partir de tissus d'animaux, crêtes de coq et cordons ombilicaux, notamment... Il est avantageusement obtenu par voie bactérienne, par voie cellulaire (donc exempt de tout contaminant de type virus ou prions). On préconise, en fait, tout particulièrement, pour l'élaboration d'un hydrogel de l'invention, l'intervention de fibres de hyaluronate de sodium, obtenues par voie bactérienne.

Ce polysaccharide est particulièrement préféré pour l'élaboration d'un hydrogel de l'invention convenant à titre de gel de comblement, persistant, des poches parodontales. Le ligament alvéolo-dentaire, riche en glycosaminoglycans et en protéoglycans est en effet particulièrement "avide" de hyaluronate de sodium. Ce composé, en s'intégrant parfaitement dans la structure, en y demeurant longtemps, constitue une matrice de reconstruction cellulaire idéale.

A titre illustratif, en référence audit acide hyaluronique et à ses sels, on peut préciser des taux de réticulation convenables, au sens de l'invention. Le polymère choisi parmi l'acide hyaluronique, ses sels et mélanges de sels est ainsi avantageusement réticulé, via ses fonctions hydroxy, au moyen d'un agent réticulant, à un taux de réticulation défini par le rapport :

$$R = \frac{\text{Nombre total de fonctions réactives dudit agent réticulant}}{\text{Nombre total de motifs disaccharidiques des molécules d'acide hyaluronique}}$$

compris entre 0,15 et 0,45.

A des valeurs de R supérieures, on obtient quasi un solide, qui fait partie intégrante de la présente invention, mais dont l'utilisation est plus limitée. On a vu qu'un tel solide n'est plus injectable, ne convient plus pour remplir une cavité...

5 A titre d'agent réticulant, on peut faire intervenir tout agent connu pour réticuler l'acide hyaluronique par l'intermédiaire de ses fonctions hydroxy - agent réticulant au moins bifonctionnel - et notamment un polyépoxyde ou ses dérivés.

10 A titre de tel agent réticulant, on peut notamment faire intervenir l'épichlorhydrine, le divinylsulfone, le 1,4-bis(2,3-époxypropoxy)butane (ou 1,4-bis(glycidyloxy)butane ou encore 1,4-butanedioldiglycidyléther = BDDE), le 1,2-bis(2,3-époxypropoxy)éthylène, le 1-(2,3-époxypropyl)-2,3-époxycyclohexane...

15 Il n'est pas exclu du cadre de l'invention de faire intervenir plusieurs agent réticulants... On préconise tout particulièrement de faire intervenir le 1,4-butanedioldiglycidyléther (BDDE).

15 L'homme du métier sait, en tout état de cause, maîtriser la réticulation de l'acide hyaluronique.

20 Dans le cadre de la variante tout particulièrement préférée, selon laquelle l'hydrogel de l'invention est un hydrogel à base de hyaluronate de sodium, ledit hyaluronate de sodium intervient avantageusement à une concentration comprise entre 10 à 30 mg/g, de façon particulièrement avantageuse à une concentration comprise entre 18 et 22 mg/g.

25 L'homme du métier saura en tout état de cause jouer sur les deux paramètres : concentration en polymère/taux de réticulation dudit polymère, pour obtenir un hydrogel de l'invention à sa convenance en terme de souplesse, d'injectabilité...

30 Des précisions ont été données ci-dessus, de façon nullement limitative, en référence à l'acide hyaluronique. L'homme du métier conçoit aisément que les hydrogels de l'invention se déclinent de la même façon à base d'autres polysaccharides, de protéines ou de leur mélanges. De manière générale, lesdits hydrogels peuvent être obtenus par le procédé décrit ci-après qui constitue le second objet de la présente invention.

35 Ledit procédé comprend, de façon caractéristique, les étapes successives ci-après :

- la réticulation d'un polymère ou d'un mélange de polymères, choisi(s) parmi les protéines, les polysaccharides et leurs dérivés,

- la purification dudit (desdits) polymère(s) réticulé(s),
- l'addition à celui-ci (ceux-ci) d'une quantité adéquate (efficace au sens de l'invention) d'au moins un antiseptique,
- la stérilisation, si nécessaire, dudit (desdits) polymère(s) réticulé(s) 5 chargé(s) en ledit (lesdits) antiseptique(s).

Les étapes de réticulation, de purification et de stérilisation sont des étapes *per se* connues de l'homme du métier. Ladite étape de stérilisation est évidemment nécessaire si les étapes en amont n'ont pas été mises en oeuvre dans des conditions stériles.

10 On insiste toutefois sur le fait qu'elles n'ont jamais été mises en oeuvre, selon l'art antérieur, avec intervention d'au moins un antiseptique destiné à protéger l'hydrogel lors de son utilisation, utilisation unique.

15 Selon son dernier aspect, l'invention concerne l'utilisation dudit hydrogel en tant que support de régénération tissulaire, l'utilisation dudit hydrogel pour la préparation d'un support de régénération tissulaire, un support de régénération tissulaire à base dudit hydrogel, une méthode de régénération tissulaire faisant intervenir ledit hydrogel.

20 L'hydrogel de l'invention, tel que décrit ci-dessus, tel qu'obtenu par le procédé décrit ci-dessus, convient parfaitement à titre de support de régénération tissulaire. Il intervient ainsi avantageusement dans les processus de cicatrisation des plaies superficielles ouvertes (escarres, gingivites...), dans les processus de comblement des cavités (plaies profondes, poches parodontales...).

25 L'hydrogel de l'invention n'a pas, pour principale fonction, de libérer un principe actif (le polymère intervenant n'intervient pas lui, en tout état de cause, en tant que principe actif) mais, de par sa présence persistante, durable, il est susceptible de combler durablement des espaces vides du corps humain, de favoriser la synthèse et la prolifération de cellules de reconstruction (fibroblastes) dans lesdits espaces vides ainsi qu'en surface.

30 Dans le contexte desdits espaces vides, telles les poches parodontales, on n'observe pas de synthèse et de prolifération cellulaire si lesdits espaces restent vacuolés. Par contre, si le comblement de ces espaces est suffisamment long, la restructuration cellulaire peut avoir lieu. Dans cet esprit, le produit de l'invention est suffisamment protégé de la biodégradation pour constituer un agent de comblement persistant.

Qui peut le plus, peut le moins. Ainsi, l'hydrogel de l'invention, particulièrement performant à titre de gel de comblement persistant de cavités, telles les poches parodontales, est aussi performant dans des contextes de plaies ouvertes superficielles telles les escarres, les gingivites...

5 L'invention concerne donc également :

- un support de régénération tissulaire, notamment destiné à intervenir dans des cavités ou des plaies superficielles ouvertes du corps humain ou animal (voir ci-dessus), à base de l'hydrogel de l'invention décrit plus haut ;

10 - l'utilisation d'un hydrogel de l'invention pour la préparation d'un support de régénération tissulaire, notamment destiné à intervenir (de façon durable, persistante) dans des cavités (à combler) et sur des plaies superficielles ouvertes (à cicatriser) ; l'utilisation dudit hydrogel pour la préparation d'un gel de comblement, notamment de poches parodontales et l'utilisation dudit hydrogel pour la préparation d'un gel de recouvrement, notamment de gingivites et 15 d'escarres ;

- des procédés de traitement du corps humain ou animal, au cours desquels on vise une régénération tissulaire. L'hydrogel de l'invention intervient, de façon durable, aux endroits critiques, au sein de cavités ou en surface (voir plus haut), à titre d'agent de comblement ou d'agent de recouvrement.

20 Ledit hydrogel intervient efficacement en référence à ladite régénération tissulaire dans la mesure où il a été doublement protégé (de par sa réticulation et de par la présence de l'agent antiseptique en son sein).

L'invention est maintenant illustrée par l'exemple ci-après.

25 Préparation et conditionnement de l'hydrogel

• Des fibres de hyaluronate de sodium (NaHa, de masse moléculaire : $Mw \approx 2.10^6$ Da), d'origine bactérienne, sont utilisées à titre de matières premières, de polymère au sens de l'invention.

30 Elles sont mises à gonfler dans une solution aqueuse de soude à 0,9 % en masse. Un gel à 14-15 % en masse est alors obtenu.

• 0,22 g de 1,4-butanedioldiglycidyléther (BDDE, réticulant) sont dispersés dans ce gel, de façon homogène. Le mélange est ensuite placé à l'étuve, pendant 2 h 30, à $48 \pm 2^\circ\text{C}$.

Le gel résultant est mis à gonfler dans des tampons phosphates (pH 7, puis pH 7,3) ; ceci afin de stabiliser son pH et d'obtenir une concentration finale de 22 à 24 mg de NaHa/g (de gel).

• Ce gel est ensuite purifié par immersion dans des bains de tampon phosphate successifs au sein desquels il est débarrassé à la fois de l'agent réticulant (BDDE) et du polymère (NaHa) qui n'ont pas réagi.

5 Le gel réticulé purifié obtenu se caractérise par un rapport R :

$$10 \quad R = \frac{\text{Nombre total de fonctions réactives de l'agent réticulant intervenant}}{\text{Nombre total de motifs disaccharidiques des molécules de polymère présent}} \\ = 0,32.$$

• 0,78 g de solution aqueuse (à 20 % en poids) de digluconate de chlorhexidine sont ajoutés audit gel réticulé.

15 Le mélange est homogénéisé mécaniquement.

Ledit mélange homogénéisé est alors conditionné en seringues qui sont stérilisées à l'autoclave.

18 L'hydrogel obtenu, ainsi conditionné, est injectable avec ou sans canule appropriée.

20 Ledit hydrogel est un hydrogel au sens de l'invention, stérile, qui renferme du hyaluronate de sodium, réticulé, ainsi qu'une quantité efficace (0,12 % en masse) de digluconate de chlorhexidine.

Utilisation dudit hydrogel

25 La poche parodontale d'un patient est préalablement curetée, détartrée et désinfectée par un dentiste. Dans la poche ainsi préparée, ledit dentiste injecte l'hydrogel tel qu'obtenu ci-dessus. Lorsque cet hydrogel est biodégradé, une nouvelle injection est pratiquée... et ainsi de suite. En fait, l'hydrogel injecté tient de plus en plus longtemps et l'on observe dans l'ex-poche parondale une 30 réorganisation des tissus.

REVENDICATIONS

1. Hydrogel d'au moins un polymère choisi parmi les protéines, les polysaccharides et leurs dérivés, caractérisé en ce que ledit hydrogel, stérile, 5 renferme ledit polymère, réticulé, ainsi qu'une quantité efficace, en référence à son utilisation ultérieure dans des zones du corps humain ou animal riches en radicaux libres, d'au moins un antiseptique, quantité efficace pour assurer sa protection vis-à-vis desdits radicaux libres.

10 2. Hydrogel selon la revendication 1, caractérisé en ce que ledit antiseptique consiste en le digluconate de chlorhexidine.

3. Hydrogel selon la revendication 2, caractérisé en ce que ladite quantité efficace dudit antiseptique est comprise entre 0,08 et 0,25 % en masse, avantageusement entre 0,10 et 0,15 % en masse.

15 4. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'il renferme également de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

5. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que ledit polymère est choisi parmi l'acide hyaluronique, ses sels et leurs mélanges ; en ce que ledit polymère consiste avantageusement en le hyaluronate de sodium.

20 6. Hydrogel selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il a été réticulé, via ses fonctions hydroxy, au moyen d'un agent réticulant, à un taux de réticulation défini par le rapport :

$$R = \frac{\text{Nombre total de fonctions réactives dudit agent réticulant}}{\text{Nombre total de motifs disaccharidiques des molécules d'acide hyaluronique}}$$

25 compris entre 0,15 et 0,45.

7. Procédé pour la préparation d'un hydrogel selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend successivement :

- la réticulation dudit (desdits) polymère(s) ;

- la purification dudit (desdits) polymères(s) réticulé(s) ;

30 - l'addition à celui-ci (ceux-ci) d'une quantité adéquate d'au moins un antiseptique ;

- la stérilisation, si nécessaire, dudit (desdits) polymère(s) réticulé(s) chargé(s) en ledit (lesdits) antiseptique(s).

35 8. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou obtenu selon la revendication 7, pour son utilisation en tant que support de

régénération tissulaire, notamment destiné à intervenir dans des cavités ou sur des plaies superficielles ouvertes.

9. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou obtenu selon la revendication 7, pour son utilisation à titre de gel de comblement,
5 notamment de poches parodontales.

10. Hydrogel selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou obtenu selon la revendication 7, pour son utilisation à titre de gel de recouvrement, notamment de gingivites et d'escarres.

11. Support de régénération tissulaire, notamment destiné à intervenir
10 dans des cavités ou sur des plaies superficielles ouvertes, caractérisé en ce qu'il comprend un hydrogel selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 et/ou obtenu selon la revendication 7.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/FR 01/02298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 A61K6/097 C08J3/075 C08L5/08 A61L15/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 A61K C08J C08B A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|--|-----------------------|
| Y | FR 2 636 339 A (PER AUGE) 16 March 1990 (1990-03-16) page 2, line 1 -page 7, line 9 ---- | 1-11 |
| Y | WO 96 37519 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS) 28 November 1996 (1996-11-28) page 7, line 12; claim 25 ---- | 1-11 |
| Y | US 5 432 167 A (KERSTIN BRISMAR) 11 July 1995 (1995-07-11) column 3, line 11 - line 30 ---- | 1-11 |
| Y | FR 2 753 097 A (BARRAU FRANCOIS) 13 March 1998 (1998-03-13) example 4 ---- | 1-11 |
| | | -/- |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 November 2001

Date of mailing of the international search report

03/12/2001

Name and mailing address of the ISA
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lensen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|-----------------|------------------------|
| In | ational Application No |
| PCT/FR 01/02298 | |

| C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>DATABASE WPI Week 199732 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-344453 XP002163381 & HU 70 436 A (PLACHY J. ET AL.), 30 October 1995 (1995-10-30) abstract</p> <p>---</p> | |
| A | <p>DATABASE WPI Week 199307 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1993-056756 XP002163382 & SU 1 719 060 A (KALININ V I ET AL.), 15 March 1992 (1992-03-15) abstract</p> <p>---</p> | |
| A | <p>FR 2 759 576 A (CORNEAL INDUSTRIE S.A.) 21 August 1998 (1998-08-21)</p> <p>---</p> | |
| A | <p>GB 2 222 081 A (SALFORD UNIVERSITY BUSINESS SERVICES LIMITED) 28 February 1990 (1990-02-28)</p> <p>---</p> | |
| A | <p>DE 197 12 699 A (THÜRINGISCHES INSTITUT FÜR TEXTIL- UND KUNSTSTOFF-FORSCHUNG E.V.) 1 October 1998 (1998-10-01)</p> <p>---</p> | |
| A | <p>US 4 604 384 A (ROBERT A. SMITH ET AL.) 5 August 1986 (1986-08-05)</p> <p>----</p> | |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/02298

| Patent document cited in search report | Publication date | | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|------------|---|--|
| FR 2636339 | A | 16-03-1990 | FR 2636339 A1 AT 106433 T AU 632289 B2 AU 4217189 A DE 68915737 D1 DE 68915737 T2 DK 113790 A EP 0386216 A1 ES 2016159 A6 WO 9002774 A1 GR 89100564 A JP 3505889 T NO 902010 A PT 91677 A ,B US 5194253 A ZA 8906836 A | 16-03-1990 15-06-1994 24-12-1992 02-04-1990 07-07-1994 12-01-1995 26-06-1990 12-09-1990 16-10-1990 22-03-1990 31-10-1990 19-12-1991 07-05-1990 30-03-1990 16-03-1993 27-06-1990 |
| WO 9637519 | A | 28-11-1996 | IT PD950101 A1 AU 6001296 A WO 9637519 A1 | 22-11-1996 11-12-1996 28-11-1996 |
| US 5432167 | A | 11-07-1995 | SE 501217 C2 AT 157253 T AU 649092 B2 AU 9040991 A CA 2097181 A1 DE 69127459 D1 DE 69127459 T2 EP 0560845 A1 JP 6503319 T KR 206314 B1 SE 9003887 A WO 9210195 A1 | 12-12-1994 15-09-1997 12-05-1994 08-07-1992 07-06-1992 02-10-1997 02-01-1998 22-09-1993 14-04-1994 01-07-1999 07-06-1992 25-06-1992 |
| FR 2753097 | A | 13-03-1998 | FR 2753097 A1 | 13-03-1998 |
| HU 70436 | A | 30-10-1995 | HU 70436 A2 | 30-10-1995 |
| SU 1719060 | A | 15-03-1992 | SU 1719060 A1 | 15-03-1992 |
| FR 2759576 | A | 21-08-1998 | FR 2759576 A1 EP 0967948 A1 WO 9835640 A1 JP 2001512340 T | 21-08-1998 05-01-2000 20-08-1998 21-08-2001 |
| GB 2222081 | A | 28-02-1990 | AU 4046189 A WO 9000907 A1 | 19-02-1990 08-02-1990 |
| DE 19712699 | A | 01-10-1998 | DE 19712699 A1 | 01-10-1998 |
| US 4604384 | A | 05-08-1986 | AT 34918 T AU 558482 B2 WO 8400111 A1 DE 3376957 D1 EP 0112852 A1 | 15-06-1988 29-01-1987 19-01-1984 14-07-1988 11-07-1984 |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D^e de Internationale No

PCT/FR 01/02298

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 CIB 7 A61K6/097 C08J3/075 C08L5/08 A61L15/60

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 CIB 7 A61K C08J C08B A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| Y | FR 2 636 339 A (PER AUGE) 16 mars 1990 (1990-03-16) page 2, ligne 1 -page 7, ligne 9 ---- | 1-11 |
| Y | WO 96 37519 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS) 28 novembre 1996 (1996-11-28) page 7, ligne 12; revendication 25 ---- | 1-11 |
| Y | US 5 432 167 A (KERSTIN BRISMAR) 11 juillet 1995 (1995-07-11) colonne 3, ligne 11 - ligne 30 ---- | 1-11 |
| Y | FR 2 753 097 A (BARRAU FRANCOIS) 13 mars 1998 (1998-03-13) exemple 4 ---- | 1-11 |
| | | -/- |

Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *&* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche Internationale a été effectivement achevée

20 novembre 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

03/12/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Lensen, H

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dép. de Internationale No

PCT/FR 01/02298

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents | no. des revendications visées |
| A | <p>DATABASE WPI Week 199732 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1997-344453 XP002163381 & HU 70 436 A (PLACHY J. ET AL.), 30 octobre 1995 (1995-10-30) abrégé</p> <p>---</p> | |
| A | <p>DATABASE WPI Week 199307 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 1993-056756 XP002163382 & SU 1 719 060 A (KALININ V I ET AL.), 15 mars 1992 (1992-03-15) abrégé</p> <p>---</p> | |
| A | <p>FR 2 759 576 A (CORNEAL INDUSTRIE S.A.) 21 août 1998 (1998-08-21)</p> <p>---</p> | |
| A | <p>GB 2 222 081 A (SALFORD UNIVERSITY BUSINESS SERVICES LIMITED) 28 février 1990 (1990-02-28)</p> <p>---</p> | |
| A | <p>DE 197 12 699 A (THÜRINGISCHES INSTITUT FÜR TEXTIL- UND KUNSTSTOFF-FORSCHUNG E.V.) 1 octobre 1998 (1998-10-01)</p> <p>---</p> | |
| A | <p>US 4 604 384 A (ROBERT A. SMITH ET AL.) 5 août 1986 (1986-08-05)</p> <p>----</p> | |

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dép. de Internationale No

PCT/FR 01/02298

| Document brevet cité au rapport de recherche | Date de publication | Membre(s) de la famille de brevet(s) | Date de publication |
|--|---------------------|---|--|
| FR 2636339 | A 16-03-1990 | FR 2636339 A1 AT 106433 T 15-06-1994 AU 632289 B2 24-12-1992 AU 4217189 A 02-04-1990 DE 68915737 D1 07-07-1994 DE 68915737 T2 12-01-1995 DK 113790 A 26-06-1990 EP 0386216 A1 12-09-1990 ES 2016159 A6 16-10-1990 WO 9002774 A1 22-03-1990 GR 89100564 A 31-10-1990 JP 3505889 T 19-12-1991 NO 902010 A 07-05-1990 PT 91677 A , B 30-03-1990 US 5194253 A 16-03-1993 ZA 8906836 A 27-06-1990 | 16-03-1990 15-06-1994 24-12-1992 02-04-1990 07-07-1994 12-01-1995 26-06-1990 12-09-1990 16-10-1990 22-03-1990 31-10-1990 19-12-1991 07-05-1990 30-03-1990 16-03-1993 27-06-1990 |
| WO 9637519 | A 28-11-1996 | IT PD950101 A1 22-11-1996 AU 6001296 A 11-12-1996 WO 9637519 A1 28-11-1996 | 22-11-1996 11-12-1996 28-11-1996 |
| US 5432167 | A 11-07-1995 | SE 501217 C2 12-12-1994 AT 157253 T 15-09-1997 AU 649092 B2 12-05-1994 AU 9040991 A 08-07-1992 CA 2097181 A1 07-06-1992 DE 69127459 D1 02-10-1997 DE 69127459 T2 02-01-1998 EP 0560845 A1 22-09-1993 JP 6503319 T 14-04-1994 KR 206314 B1 01-07-1999 SE 9003887 A 07-06-1992 WO 9210195 A1 25-06-1992 | 12-12-1994 15-09-1997 12-05-1994 08-07-1992 07-06-1992 02-10-1997 02-01-1998 22-09-1993 14-04-1994 01-07-1999 07-06-1992 25-06-1992 |
| FR 2753097 | A 13-03-1998 | FR 2753097 A1 13-03-1998 | 13-03-1998 |
| HU 70436 | A 30-10-1995 | HU 70436 A2 30-10-1995 | 30-10-1995 |
| SU 1719060 | A 15-03-1992 | SU 1719060 A1 15-03-1992 | 15-03-1992 |
| FR 2759576 | A 21-08-1998 | FR 2759576 A1 21-08-1998 EP 0967948 A1 05-01-2000 WO 9835640 A1 20-08-1998 JP 2001512340 T 21-08-2001 | 21-08-1998 05-01-2000 20-08-1998 21-08-2001 |
| GB 2222081 | A 28-02-1990 | AU 4046189 A 19-02-1990 WO 9000907 A1 08-02-1990 | 19-02-1990 08-02-1990 |
| DE 19712699 | A 01-10-1998 | DE 19712699 A1 01-10-1998 | 01-10-1998 |
| US 4604384 | A 05-08-1986 | AT 34918 T 15-06-1988 AU 558482 B2 29-01-1987 WO 8400111 A1 19-01-1984 DE 3376957 D1 14-07-1988 EP 0112852 A1 11-07-1984 | 15-06-1988 29-01-1987 19-01-1984 14-07-1988 11-07-1984 |